

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

**3- (2,4-DIHYDROXYPHENYL) -4- (2-METHYL-4-THIAZOLYL) -5-
TRIFLUOROMETHYLPYRAZOLE SHOWING ANTIHERPETIC
ACTIVITY**

**3- (2,4-DIHYDROXYPHENYL) -4- (2-METHYL-4-THIAZOLYL) -5-
TRIFLUOROMETHYLPYRAZOLE SHOWING ANTIHERPETIC
ACTIVITY**

Patent Number: SU1545545

Publication date: 1993-12-30

Inventor(s): KHILYA V P (RU); KOVALEV V N (RU); EVSTROPOV A N (RU); GALEGOV
G A (RU); NIKOLAEVA S N (RU)

Applicant(s):: KI G UNI IM T G SHEVCHENKO (UA); KH G FARMATSEVTICHESKI I
(UA); NOVOSIB MED I (UA); INST VIRUSOLOGII IM D I IVANOV (UA)

Requested
Patent: ☐ SU1545545

Application
Number: SU19884406878 19880208

Priority
Number(s): SU19884406878 19880208

IPC
Classification: C07D417/04 ; A61K31/415

EC
Classification:

EC
Classification:

Equivalents:

Abstract

THIS PAGE BLANK (USPTO)



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

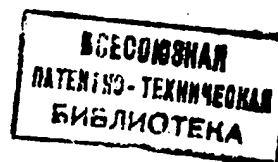
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(19) SU (11) 1545545 A1

(51) 5 C 07 D 417/04, A 61 K 31/415



1

(21) 4406878/04

(22) 08.02.88

(46) 30.12.93 Бюл. № 47-48

(71) Киевский государственный университет им. Т.Г. Шевченко; Харьковский государственный фармацевтический институт; Новосибирский медицинский институт; Институт вирусологии им. Д.И. Иванковского

(72) Хитя В.П.; Ковалев В.Н.; Евстропов А.Н.; Галегов Г.А.; Николаева С.Н.

(54) 3 - (2,4-ДИОКСИФЕНИЛ) -4- (2-МЕТИЛ-4-ТИАЗОЛИЛ) -5- ТРИФТОРМЕТИЛПИРАЗОЛ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Изобретение касается гетероциклического соединения, в частности 3 - (2,4-диоксифенил) -4-

2

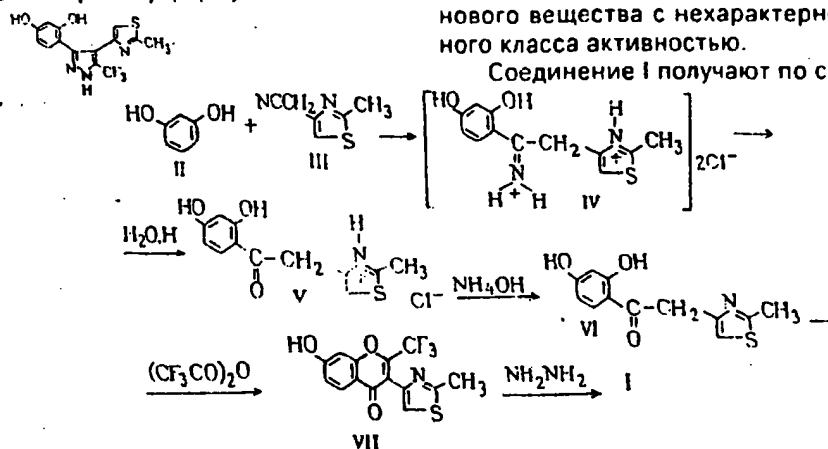
(2-метил-4-тиазолил) -5- трифторметилпиразола, обладающего противогерпетической активностью, который может найти применение в медицине. Цель - создание нового вещества с нехарактерной для данного класса активностью. Синтез ведут реакцией охлажденного до 0°C (2-метил-4-тиазолил) - (2,4-диокси) -фенацила с трифторуксусным ангидридом в среде абсолютного пиридина. Далее кипящий спиртовой раствор полученного 2 - трифторметил -3- (2-метил-4-тиазолил) -7- оксихромона обрабатывают 2 н. спиртовым раствором гидразингидрата. Выход 93%; т.пл. 246 - 248°C; брутто-фла $C_{14}H_{10}F_3N_3O_2S$. Новое вещество в 16 раз активнее рибамидила в отношении вируса простого герпеса 1-го типа.

(19) SU

(11) 1545545 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Изобретение относится к новым биологическим активным веществам, а именно к 3-(2,4-дисксифенил)-4-(2-метил-4-тиазолил)-5-трифторметилпиразолу формулы I



Пример 1. 2-Трифторметил-3-(2-метил-4-тиазолил)-7-оксихромон (VII). К охлажденному до 0°C раствору 2.49 г (10 ммоль) кетона VI в минимальном объеме абсолютного пиридина (10-12 мл) прибавляют по каплям 2.82 мл (20 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Взбалтывая, охлаждают реакционную смесь 10-15 мин и оставляют на 24 ч при комнатной температуре, затем вносят в 500-600 мл воды и отфильтровывают осадок. Спектральные и аналитические данные: выход 2.68 г (82%), бесцветные призмы с т.пл. 157°C (из водного спирта).

Найдено, %: S 9.9; N 4.2; F 17.2.

C₁₄H₈F₃NO₃S.

Вычислено, %: S 9.8; N 4.3; F 17.4.

Спектр ПМР в диметилсульфоксиде, δ, м.д.: протоны хромонового цикла, 7.86 (5-H), 7.02 (6-H), 11.85 (7-OH), 6.95 (8-H), тиазольные протоны, 2.75 (2-CH₃), 7.55 (5-H).

Пример 2. 3-(2,4-Диоксифенил)-4-(2-метил-4-тиазолил)-5-трифторметилпиразол (I). К кипящему раствору 0.65 г (2 ммоль) 2-трифторметил-3-(2-метил-4-тиазолил)-7-оксихромона (VII) в минимальном количестве спирта (5-10 мл) прибавляют 12 мл (24 ммоль) 2 н. спиртового раствора гидразингидрата и через 5-10 мин реакционную смесь разбавляют 150 мл воды. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного спирта. Выход 0.63 г (93%), бесцветные призмы с т.пл. 246-248°C.

Найдено, %: C 49.1; H 2.9; F 16.5; N 12.5; S 9.4.

C₁₄H₁₀F₃N₃O₂S.

Вычислено, %: C 49.3; H 3.0; F 16.7; N 12.3; S 9.4.

Спектр ПМР в диметилсульфоксиде, δ, м.д.: протоны фенольной части, 9.39 (2-OH), 6.27 (3-H), 9.39 (4-OH), 6.94 (5-H), 6.71 (6-H);

которое проявляет противогерпетическую активность и может быть использовано в медицине.

Целью изобретения является получение нового вещества с нехарактерной для данного класса активностью.

Соединение I получают по схеме

протоны тиазола, 2.55 (2-CH₃), 6.94 (5-H); протоны пиразола, 12.99 (1-H).

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролируют методом тонкослойной хроматографии на силуфол-254. В качестве элюента используют смесь бензола и этанола (9:1) или смесь хлороформа и метанола (9:1). Спектры ПМР измерены на спектрометре ЗКР-60 в диметилсульфоксиде относительно ТМС (внутренний стандарт).

Пример 3. В результате изучения противовирусной активности по отношению к вирусу простого герпеса 1-го типа (штамм Л-2) и влияния исследуемого соединения на синтез клеточной ДНК установлено, что соединение I имеет максимально переносимую дозу (МПД) в культуре фибропластов эмбрионов человека (ФЭЧ), равную 1000 мкг/мл. В дозах 125-62.5 мкг/мл пиразол I не оказывает ингибирующего действия на синтез ДНК в клетках VERO. В минимальной дозе (15 мкг/мл) препарат I подавляет репродукцию вируса простого герпеса 1-го типа, имея, таким образом, химиотерапевтический индекс (ХТИ), равный 64. По величине противогерпетической активности соединение I превышает активность эталонного препарата широкого противовирусного спектра - рибамидила (его рабочая доза РД = 25 мкг/г, ХТИ = 4).

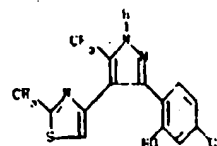
Таким образом, впервые установлена активность у 3-(2,4-диоксифенил)-4-(2-метил-4-тиазолил)-5-трифторметилпиразола в отношении вируса простого герпеса 1-го типа с высоким химиотерапевтическим индексом (ХТИ 64). Полученное соединение может быть использовано в экспериментальной биологии и медицине.

(56) ХГС. 1982. № 3. с. 321.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Формула изобретения

3-(2,4-Диоксифенил)-4-(2-метил-4-тиазолил)-5-трифторметилпиразол формулы



обладающий противовирусной активностью.

Редактор Т. Иванова

Составитель Г. Жукова
Техред М. Моргентал

Корректор О. Гуси

Заказ 3469

Тираж

Подписное

НПО "Поиск" Роспатента
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

THIS PAGE BLANK (USPTO)

POWERED BY Dialog

New 4-substd. 3-amino-pyrazole derivs. have anticonvulsant and anti-epileptic activity - prepd.
e.g. from substd. benzyl cyanide and hydrazine, e.g. 3-amino-4-(2-fluorophenyl)-pyrazole
Patent Assignee: ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH
Inventors: LANKAU H; MENZER M; UNVERFERTH K

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 19521822	A1	19961219	DE 1021822	A	19950616	199705	B

Priority Applications (Number Kind Date): DE 1021822 A (19950616)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 19521822	A1		8	C07D-231/38	

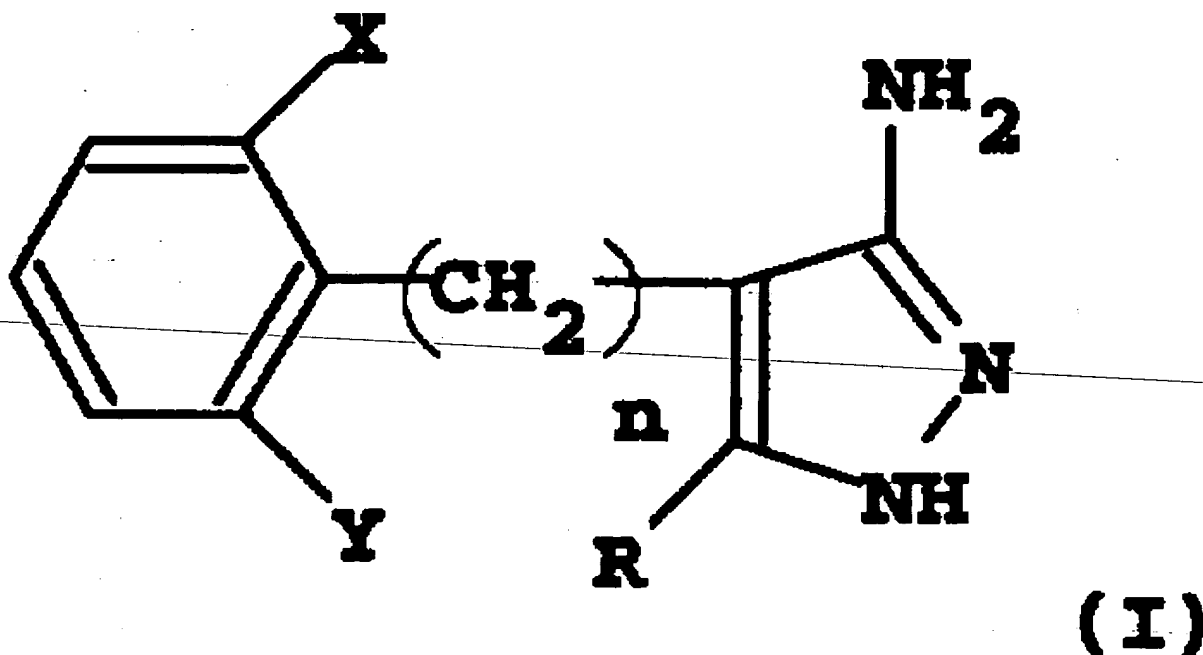
Abstract:

DE 19521822 A

3-Amino-4-(phenyl or benzyl)-pyrazoles of formula (I) and their acid addn. salts are new, with the exception of 3-amino-4-(2-methyl- or 2-chloro-phenyl)-pyrazole. n = 0 or 1 ; R = H or Me; X = Me, CF₃, F or Cl; Y = H, F or Cl.

USE - (I) have strong anticonvulsant and antiepileptic activity.

Dwg.0/0



THIS PAGE BLANK (00710)

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11065915

THIS PAGE BLANK (USP10)

(8)

OK



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off enlegungsschrift
⑩ DE 195 21 822 A 1

⑤1 Int. Cl.⁸:
C07 D 231/38
A 61 K 31/415
// C07C 255/24,
255/17

②1 Aktenzeichen: 195 21 822.1
②2 Anmeldetag: 16. 8. 95
②3 Offenlegungstag: 19. 12. 98

DE 195 21 822 A 1

⑦1 Anmelder:

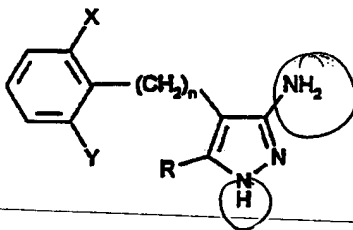
Arzneimittelwerk Dresden GmbH, 01445 Radebeul,
DE

⑦2 Erfinder:

Menzer, Manfred, Dr., 01279 Dresden, DE; Lankau,
Hans-Joachim, Dr., 01307 Dresden, DE; Unverferth,
Klaus, Dr., 01307 Dresden, DE

⑤4 Neue, antikonvulsiv wirkende 3-Aminopyrazole, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung

⑤7 Antikonvulsiv wirkende Verbindungen der allgemeinen
Formel



$n = 0, 1$

worin R Wasserstoff oder Methyl und X Methyl, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor und Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 3-Amino-4-(2-methylphenyl)-pyrazol und 3-Amino-4-(2-chlorphenyl)-pyrazol.

DE 195 21 822 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue, pharmazeutisch anwendbare, insbesondere antikonvulsiv wirkende 3-Aminopyrazole, die in 4-Stellung einen orthosubstituierten Ar(alkyl)-Rest enthalten sowie Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung.

3-Aminopyrazole mit einem orthosubstituierten Benzylrest in 4-Stellung wurden bisher nicht beschrieben. Die Darstellung eines Diaminopyrazols, des 3,5-Diamino-4-benzylpyrazols, wurde kürzlich mitgeteilt (Synth. Commun. 23 (1993), 7, 925-930).

Die Synthese der im erfindungsgemäßen Verfahren als Zwischenprodukte eingesetzten α -Benzyl- β -aminocrotonsäurenitrile aus β -Amino-crotonsäurenitril und den entsprechenden Benzylhalogeniden mittels Phasen-Transfer-Katalyse wurde ebenfalls nicht beschrieben.

Lediglich die Benzilylierung von β -Amino-crotonsäurenitril mit Benzylchlorid in Gegenwart von Natrium zu α -Benzyl- β -crotonsäurenitril ist bisher bekanntgeworden (J. prakt. Ch. [2] 90 (1914) 189 ff.).

Von den 3-Aminopyrazolen mit einem orthosubstituierten Phenylring in 4-Stellung wurden bisher nur das 3-Amino-4-(2-chlorphenyl)-pyrazol und das 3-Amino-4-(2-methylphenyl)-pyrazol dargestellt und auf ihre muskelrelaxierende Wirkung untersucht (J. Med. Chem. 7 (1964), 259).

Analoge Verbindungen mit einem para- bzw. metasubstituierten Phenylring in 4-Stellung sind als Zwischenprodukte für Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (J. Med. Chem. 1976, 19(2), 291) beziehungsweise Triazolverbindungen (J. Heterocyclic Chem., 14, (1977), 65) bekannt.

Die Darstellung der 3-Amino-4-phenyl-pyrazole geht von den entsprechenden Benzylcyaniden aus. Aus diesen werden in Gegenwart von Natriummethylat mit Ameisen- bzw. Essigester 2-Formyl- bzw. 2-Acetylbenzylcyanide erhalten, die mit Hydrazinhydrat in Essigsäure zu den 3-Amino-4-phenyl-pyrazolen cyclisiert werden.

Eine antikonvulsive Wirkung wird für keine dieser Verbindungen erwähnt oder nahegelegt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam. Insbesondere weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine starke antikonvulsive Wirkung auf.

Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die beispielsweise als antiepileptisch wirkende Arzneimittel einsetzbar sind sowie entsprechende Herstellungsverfahren hierfür anzugeben.

Die folgenden Erläuterungen stellen beispielhaft wichtige Angaben dar:

Der in Formel 1 vorkommende Rest R kann Wasserstoff oder Methyl bedeuten. Die Anzahl der CH_2 -Gruppen beträgt entweder 1 (3-Amino-4-benzylpyrazole) oder 0 (3-Amino-4-phenylpyrazole).

Der Rest X kann Methyl, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor darstellen, während Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten kann.

Demzufolge können die erfindungsgemäßen 3-Aminopyrazole beispielsweise folgende Substituenten in der 4-Stellung enthalten: o-Methylphenyl- bzw. -benzyl-, o-Trifluormethylphenyl- bzw. -benzyl-, o-Chlor-phenyl- bzw. -benzyl-, o-Fluor-phenyl- bzw. -benzyl-, 2,6-Dichlor-phenyl- bzw. -benzyl-, 2,6-Difluor-phenyl- bzw. -benzyl- oder 2-Chlor-6-fluor-phenyl- bzw. -benzyl-.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe der Formel 1 in freier Form oder in Form ihrer Salze.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 wird in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 80 und 120°C durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen bevorzugt aromatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Benzol oder Toluol in Frage. Ebenso kann die Reaktion jedoch auch in einer organischen Säure als Lösungsmittel, beispielsweise Ameisen- oder Essigsäure durchgeführt werden. Wird in aromatischen Kohlenwasserstoffen gearbeitet, ist es erforderlich, dem Reaktionsgemisch eine organische Säure, beispielsweise Ameisen- oder Essigsäure zuzusetzen. In diesen Fällen wird die Reaktion unter Wasserabscheidung durchgeführt.

Das Verfahren zur Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel 2 geht entweder von β -Amino-crotonsäurenitril oder entsprechend substituierten Benzylcyaniden aus.

Das β -Aminocrotonsäurenitril wird bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, vorzugsweise bei 35°C, in einem geeigneten Lösungsmittelgemisch in Gegenwart eines Katalysators mit einem entsprechend substituierten Benzylhalogenid unter Phasen-Transfer-Bedingungen alkylert. Als Lösungsmittelgemisch kann beispielsweise 50 %ige Natronlauge und ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol dienen. Als Katalysator ist beispielsweise TEBA (Triethylbenzylammoniumchlorid) gut geeignet.

Die substituierten Benzylcyanide werden vorzugsweise bei Raumtemperatur mit einem Carbonsäureester, beispielsweise Essigsäureethylester oder Ameisensäureethylester in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kondensationsmittels umgesetzt. Als Lösungsmittel können aliphatische Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Methanol oder aliphatische Ether wie Diethylether dienen. Als Kondensationsmittel sind Alkoholate, beispielsweise Natriummethylat oder Natriumamid geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Medikamente können eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen können die üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffe verwendet werden. Die Arzneimittel können parenteral (zum Beispiel intravenös, intramuskulär subkutan) oder oral angewendet werden.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

DE 195 21 822 A1

Beispiele

Allgemein Vorschriften zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 gemäß Tabelle 1, Beispiele 1—13

Variante A

Zu 90 ml Toluol gibt man nacheinander 0,086 Mol Hydrazinhydrat 100%ig, 8,2 ml Eisessig und 0,0645 Mol Verbindung der Formel 2 und erhitzt 4,5 Stunden am Wasserabscheider. Nach Abkühlung wird die Lösung mit 12 ml und danach zweimal mit 5,5 ml 1 : 1 verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt.

Die vereinigten wäßrigen Auszüge erhitzt man 3 Stunden unter Rückfluß und alkalisiert anschließend bis pH 11 mit Natronlauge. Der Niederschlag wird abgesaugt.

Variante B

0,03 Mol Verbindung der Formel 2 werden in 21 ml Eisessig tropfenweise mit 4,2 g Hydrazinhydrat 100%ig versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach gibt man die Lösung in 100 ml Wasser, stellt mit konz. Salzsäure pH 2—3 ein und erhitzt nochmals 30 Minuten unter Rückfluß. Nach Abkühlung wird mit konz. Ammoniak pH 9 eingestellt und die ölige Abscheidung in Essigester aufgenommen. Nach Trocknung des Essigesters wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Ether versetzt. Das allmählich kristallisierende Produkt wird abgesaugt.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	n	X	Y	R	Var.	Fp (°C)	UK aus	Ausb. (%)	Bemerk.
1	0	Cl	Cl	H	A	165-173	H ₂ O	15	
2	0	F	H	H	A	102-104,5	H ₂ O	73	
3	0	CF ₃	H	H	A	114-117	H ₂ O	37	
4	0	F	F	H	A	140-150	H ₂ O	66	
5	0	CH ₃	H	CH ₃	A	79-85	H ₂ O	17	Halbhydrat
6	0	Cl	H	CH ₃	A	50-60	Ethanol	73	Halbhydrat
7	0	F	H	CH ₃	B	168-173	Ether	16	Acetylverb.
8	1	F	H	CH ₃	A	197-213	Isoprop.	26	HCl-Salz
9	1	Cl	H	CH ₃	A	206-226	Isoprop.	16	HCl-Salz
10	1	CH ₃	H	CH ₃	A	210-235	Isoprop.	16	HCl-Salz
11	1	Cl	Cl	CH ₃	A	244-257	CH ₃ OH	43	HCl-Salz
12	1	F	F	CH ₃	A	217-237	Isoprop.	21	HCl-Salz
13	1	Cl	F	CH ₃	A	193-231	Isoprop.	39	HCl-Salz

Allgemeine Vorschriften zur Herstellung der Verbindungen der Formel 2 gemäß Tabelle 2, Beispiele 14—29

Variante A

Zu 3 g (0,055 Mol) Natriummethylat in 100 ml trockenem Ether wird bei Raumtemperatur eine Mischung aus 0,043 Mol substituiertem Benzylcyanid und 4,74 g (0,064 Mol) Ameisensäureethylester getropft. Man rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur und läßt über Nacht stehen. Danach wird mit 100 ml Essigester versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wird in 80 ml Wasser gelöst und bei 0°C mit 5,2 ml Eisessig angesäuert. Die Lösung wird zweimal mit Essigester ausgeschüttelt.

Nach Trocknung über Natriumsulfat zieht man das Lösungsmittel ab und erhält ein gelbliches Öl, das nach einiger Zeit erstarrt.

Variante B

Man löst 3,93 g (0,171 Mol) Natrium in 48 ml abs. Ethanol, erhitzt zum Sieden und tropft dazu in 30 Minuten ein Gemisch aus 0,134 Mol substituiertem Benzylcyanid und 14,65 g (0,198 Mol) Ameisensäureethyl st r. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, danach abgekühlt und mit 55 ml Essigester versetzt. Man saugt den Niederschlag ab, löst in 240 ml Wasser und säuert die Lösung bei 0°C mit

DE 195 21 822 A1

160 ml Eisessig an. Es wird 1 Stunde nachgerührt und dann abgesaugt.

Variante C

5 In ein Gemisch aus 5,69 g (0,083 Mol) Natriummethylat und 100 ml Ether tropft man langsam bei Raumtemperatur eine Lösung von 0,066 Mol substituiertem Benzylcyanid in 9,6 ml (0,098 Mol) Essigester. Es wird 7,5 Stunden nachgerührt und dann über Nacht stehengelassen, wobei der Ansatz zu einem dicken Brei erstarrt. Man saugt den Niederschlag ab, löst ihn in 120 ml Wasser und versetzt bei 0°C mit 8 ml Eisessig. Das sich dabei abscheidende Öl wird in Essigester aufgenommen. Nach Trocknung über Natriumsulfat zieht man das Lösungsmittel ab. Als Rückstand wird ein schwach gelblich gefärbtes Öl erhalten.

Variante D

15 Zu 50%iger Natronlauge (aus 7,5 g Ätznatron und 7,5 ml Wasser) gibt man 0,15 g TEBA, 50 ml Benzol und 4,05 g (0,05 Mol) β -Aminocrotonsäurenitril. Dazu werden unter gutem Rühren bei 35°C 9,3 g (0,05 Mol) substituiertes Benzylhalogenid in 45 Minuten getropft. Es wird 2 Stunden bei 35°C und 30 Minuten bei 40°C nachgerührt. Danach versetzt man den Ansatz mit 100 ml Wasser und saugt den Feststoff nach Abkühlung ab.

Variante E

20 Zu 50%iger Natronlauge (hergestellt aus 30 g Ätznatron und 30 ml Wasser) gibt man 0,5 g TEBA, 50 ml Benzol und 16,4 g (0,2 Mol) β -Aminocrotonsäurenitril. Dazu wird bei 35°C unter intensivem Rühren eine Lösung von 0,2 Mol substituiertem Benzylhalogenid in 50 ml Benzol innerhalb von 1 Stunde getropft. Es wird 2 Stunden bei 35°C und 30 Minuten bei 40°C nachgerührt. Danach versetzt man den Ansatz mit 100 ml Wasser und kühlt ab. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Benzols erhaltene ölige Rückstand wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Variante F

30 Zu 50%iger Natronlauge (hergestellt aus 30 g Ätznatron und 30 ml Wasser) gibt man 0,5 g TEBA, 50 ml Benzol und 16,4 g (0,2 Mol) β -Aminocrotonsäurenitril. Dazu wird bei 35°C unter intensivem Rühren eine Lösung von 0,2 Mol substituiertem Benzylhalogenid in 50 ml Benzol innerhalb von 1 Stunde getropft. Es wird 2 Stunden bei 35°C und 30 Minuten bei 40°C nachgerührt. Danach versetzt man den Ansatz mit 100 ml Wasser und kühlt ab. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Benzols erhaltene ölige Rückstand wird 1 Stunde bei Raumtemperatur mit 40 ml konz. Salzsäure gerührt. Danach versetzt man mit 100 ml Wasser, nimmt das Öl in Essigester auf und destilliert das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat ab.

Tabell 2

Beispiel Nr.	n	X	Y	R	Z	Var.	Fp (°C)	Ausb. (%)
14	0	Cl	Cl	H	O	A	113-120,5	63 (H ₂ O)
15	0	F	H	H	O	B	115-120,5	56 (CHCl ₃)
16	0	CF ₃	H	H	O	C	ölig	83
17	0	F	F	H	O	A	97-102	83
18	0	Cl	H	CH ₃	O	C	ölig	80
19	0	F	H	CH ₃	O	A	74-78,5	30
20	0	CH ₃	H	CH ₃	O	C	ölig	75
21	0	CF ₃	H	CH ₃	O	C	ölig	21
22	0	Cl	Cl	CH ₃	O	B	122-128	20
23	0	F	F	CH ₃	O	B	87-93,5	46
24	1	Cl	Cl	CH ₃	NH	D	189-194	38 (EtOH)
25	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	E	ölig	85
26	1	Cl	H	CH ₃	O	F	ölig	66
27	1	F	H	CH ₃	NH	E	ölig	96
28	1	F	F	CH ₃	NH	E	ölig	90
29	1	Cl	F	CH ₃	NH	E	ölig	83

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in vivo nach i.p.-Applikation an Mäusen nach dem international üblichen Standard (Pharmac. Weekblad, Sc. Ed. 14, 132 (1992) und Antiepileptic Drugs, Third. Ed., Raven Press, New York 1989) auf ihre antikonvulsive Wirkung getestet (Tab. 3).

Für die orale Wirkung wurden analoge Ergebnisse erhalten. Beispielsweise wurde für die Verbindung 2 (3-Amino-4-(2-fluorphenyl)-pyrazol) bei der Maus für den maximalen Elektroschock die ED₅₀ (p.o.) zu 42,8 mg/kg, im subakuten Pentrazol-Krampf (PTZ) zu 51,5 mg/kg und für die Neurotoxizität die NT₅₀ (p.o.) zu 210 mg/kg bestimmt.

DE 195 21 822 A1

Tabelle 3

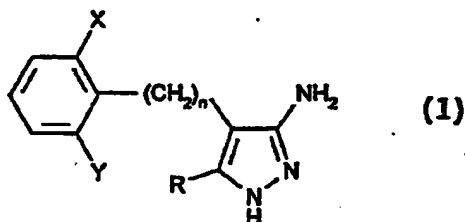
Verbindung ¹⁾	log P ²⁾	Test ³⁾	Dosis ⁴⁾	Wirkung ⁵⁾
1	1,42	MES	30	100
		PTZ	30	0
2	1,01	MES	30	100
		PTZ	30	20
3	1,42	MES	100	100
		PTZ	100	100
4	0,89	MES	30	100
		PTZ	30	0
5	1,64	MES	100	100
		PTZ	100	100
6	1,52	MES	30	100
		PTZ	30	100
7	0,84	MES	100	70
		PTZ	100	100
8	1,90	MES	100	100
		PTZ	100	100
9	2,05	MES	100	100
		PTZ	100	100
10	1,92	MES	100	100
		PTZ	100	100
11	2,33	MES	100	100
		PTZ	100	100
12	1,70	MES	100	100
		PTZ	300	30
13	2,17	MES	100	65
		PTZ	100	35

Anmerkungen:

- 1) Nummerierung der Verbindungen s. Ausführungsbeispiel
- 2) Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser
- 3) MES = maximaler Elektroschock, PTZ = s.c. Pentetrazol
- 4) in mg/kg
- 5) in % der geschützten Tiere

Patentansprüche

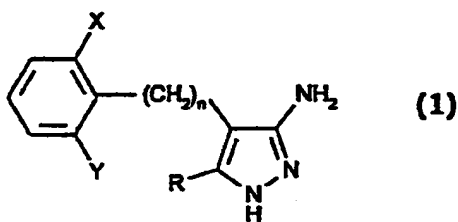
1. 3-Aminopyrazole der allgemeinen Formel 1



$$n = 0,1$$

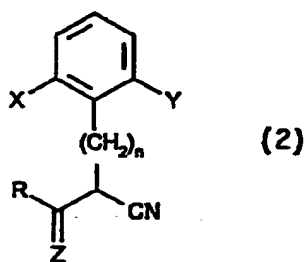
worin R Wasserstoff oder Methyl und X Methyl, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor und Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 3-Amino-4-(2-methylphenyl)-pyrazol und 3-Amino-4-(2-chlorphenyl)-pyrazol.

2. Verfahren zur Herstellung von 3-Aminopyrazolen der allgemeinen Formel 1



$$n = 0,1$$

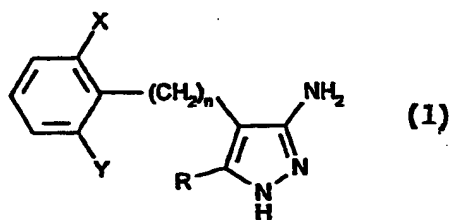
worin R Wasserstoff oder Methyl und X Methyl, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor und Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 3-Amino-4-(2-methylphenyl)-pyrazol und 3-Amino-4-(2-chlorphenyl)-pyrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel 2



$$n = 0,1$$

mit Hydrazin umgesetzt, wobei R, X und Y die angegebene Bedeutung haben und Z Sauerstoff oder die NH-Gruppe bedeutet.

3. Arzneimittel mit antiepileptischer Wirkung, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel 1 enthalten



10
n = 0,1

15 worin R Wasserstoff oder Methyl und X Methyl, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor und Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 3-Amino-4-(2-methylphenyl)-pyrazol und 3-Amino-4-(2-chlorphenyl)-pyrazol.

20 4. Verwendung von 3-Aminopyrazolen gemäß Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiepileptischer Wirkung.